

ARTYKUŁY POGLĄDOWE (REVIEW PAPERS)

Zaburzenia hemostazy towarzyszące procesowi nowotworowemu – wybrane zagadnienia

(Haemostasis Disorders Accompanying the Neoplastic Process – Selected Issues)

Z Kopański^{1,2,A,D,F}, W Urcz^{1,B,C}, Z Maslyak^{3,B}, I Sklyarov^{4,E}

1. Collegium Masoviense – Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu
2. Wydział Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
3. Scientific and Research Institute of Haematology and Blood Transfusion, Kiev, Ukraine
4. Department of Therapy and Medical Diagnosis, Faculty of Postgraduate Education, Lviv National Medical University, Ukraine

Abstract— The authors discuss selected issues related to haemostasis disorders accompanying the neoplastic process. Among others, the role of kinins, cancer cell adhesive receptors, and cancer procoagulants are discussed.

Key words — cancer, haemostasis disorders.

Streszczenie— Autorzy omówili wybrane zagadnienia dotyczące zaburzeń układu hemostazy towarzyszące rozwojowi procesu nowotworowego. Podkreślili m.in. rolę kinin, receptorów adhezyjnych komórek nowotworowych i prokoagulantu rakowego.

Słowa kluczowe — choroba nowotworowa, zaburzenia hemostazy.

Wkład poszczególnych autorów w powstanie pracy— A-Koncepcja i projekt badania, B-Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C-Analiza i interpretacja danych, D-Napisanie artykułu, E-Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F-Ostateczne zatwierdzenie artykułu

Adres do korespondencji — Prof. dr Zbigniew Kopański, Collegium Masoviense – Wyższa Szkoła Nauk o Zdrowiu, Żyrardów, ul. G. Narutowicza 35, PL-96-300 Żyrardów, e-mail: zkopanski@o2.pl

Zaakceptowano do druku: 8.04.2014.

WSTĘP

Rozwój procesu nowotworowego implikować może u człowieka wielokierunkowe zaburzenia hemostazy. Często wykazują one związek z przemianami biochemicznymi jakim podlegają komórki nowotworowe, a więc m.in. zwiększoną aktywnością reduktazy nukleotydowej, zwiększoną syntezą RNA i DNA, zwiększonym katabolizmem pirymidyn, nasileniem glikolizy tlenowej i beztlenowej, zmianami w profilu izoenzymów, utratą zróżnicowanej funkcji biochemicznej, nieodpowiednią syntezą określonych czynników wzrostowych i hormonalnych.

Duża aktywność biologiczna nowotworów wiąże się najczęściej ze zmianami przepuszczalności ścian naczyń, zmianami właściwości transportowych, zmniejszoną adhezją, zwiększoną zdolnością do aglutynacji, zwiększoną aktywnością wielu enzymów, zmianami ładunku powierzchniowego, zmianami w oligosacharydowych łańcuchach glikoprotein, zmianami w składzie glikolipidów [1].

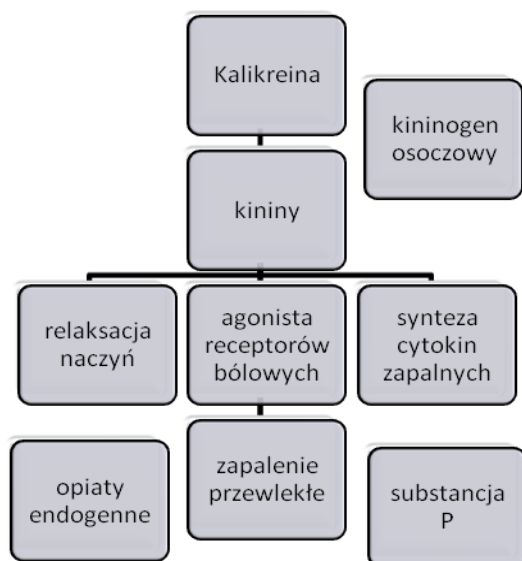
ZABURZENIA UKŁADU HEMOSTAZY

Jednym z przykładów rozregulowania układu homeostazy u chorych z nowotworami są zaburzenia koagulologiczne. Interesowano się nimi już od dawna. Pierwszy opis kliniczny zakrzepicy żył głębokich towarzyszący nowotworowi przedstawił w 1865 r. Trousseau [102]. Zmiany homeostazy w przebiegu nowotworów mają wiele czynników etiologicznych i szeroki zakres objawów klinicznych [1,2].

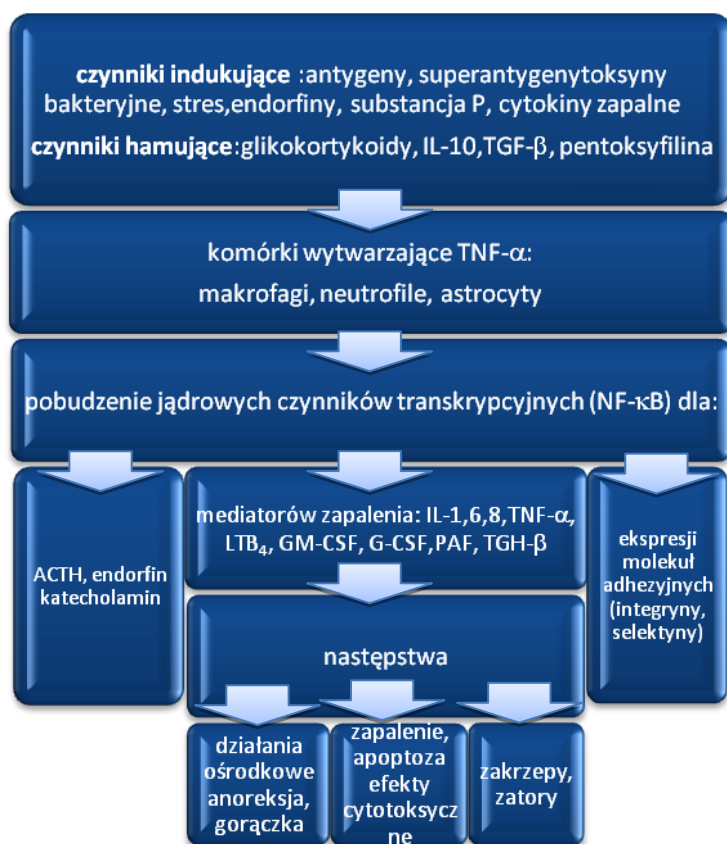
Komórki nowotworowe wykazują dużą aktywność we współdziałaniu ze śródbłonkiem naczyń, płytkami krwi, monocytami-makrofagami oraz osocзовymi białkami [2].

Wydzielają bowiem same lub przy współdziale z innymi komórkami (śródbłonka, płytkami, makrofagami, retikulocytami) wiele substancji o charakterze para- i autokrynnym. Niektóre z nich, jak na przykład:

- Wytwarzane w nadmiarze kininy, szczególnie bradykinina oraz kachektyna (TNF) sprzyjają przeciekowi pozanaczyniowemu (ryc. 1,2).



Rycina1. Wpływ kinin na ścianę naczyń krwionośnych [1-3]

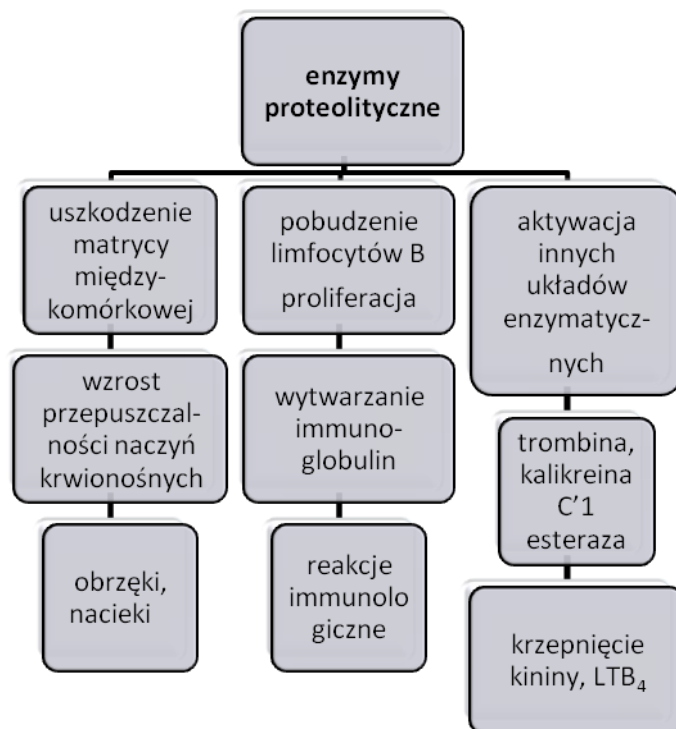


Rycina 2. Właściwości regulacyjne TNF-α [1,2]

Zmiana własności TNF z antykoagulacyjnych na prokoagulacyjne wynika z hamowania aktywności trombomoduliny i pobudzania (TF-tissue factor) tromboplastyny tkankowej. Trombomodulina po związaniu trombiny uczestniczy w aktywacji białka C,

działającego jak naturalny antykoagulant. TNF hamuje również fibrynolizę, obniża ekspresję tkankowego aktywatora plasminogenu, wzmagając ekspresję jego inhibitorów.

- Podwyższenie poziomu czynnika von Willebranda może sprzyjać adhezji płytek do śródbłónki naczyń, a wzrost stężenia endoteliny produkowanej przez śródbłonek zwiększa obkurczanie naczyń.
- Ekspresja czynnika indukującego angiogenezę (VMP), białka o masie cząsteczkowej ok. 40 kD, zwiększa przepuszczalność ściany naczyń.
- Z kolei uwalniane proteazy uszkadzają błonę podstawną naczyń i składniki zewnątrzkomórkowe jak: fibronektynę, lamininę, kolagen, proteoglikany.



Rycina 3. Wpływ enzymów proteolitycznych na naczynia krwionośne i hemostazę [1,4,5]

W przebiegu choroby nowotworowej obserwuje się często wzmożoną syntezę aktywatorów plasminogenu: ureazowego aktywatora plasminogenu (u-PA) związanego z receptorem błonowym komórek (u-PAR), a także produkowanego przez komórki

nowotworowe i gospodarza – tkankowego aktywatora (t-PA)

Komórki nowotworowe i ich metabolity, a także IL-1 i 6 oraz TNF indukować mogą wydzielanie PAI-1 przez śródbłonek i płytki. Mogą także przyczyniać się do wzrostu wydzielania inhibitorów aktywatorów plasminogenu zarówno typu 1 (PAI-1) jak i 2 (PAI-2) [6-11].

Komórki nowotworowe wykazują dużą zdolność do łączenia się z płytkami krwi, głównie za pośrednictwem receptorów adhezyjnych, szczególnie integryn, a także i innych białek adhezyjnych: glikolipidów i powierzchniowych proteoglikanów.

Rolę mediatora adhezji spełnia trombospodyna uwalniana z alfa ziarnistości płytek. Sprzyja ona zmianom aktywności płytkowej, zwiększeniu ich adhezji, zwiększeniu ADP, zwiększeniu syntezy i uwalniania trombiny, adrenaliny, jak również serotoniny, 4 czynnika płytkowego, beta-tromboglobuliny. Udostępnienie tromboplastyny na błonach komórkowych m.in. śródbłonek i makrofagów zapoczątkowuje aktywację proenzymów krzepnięcia osoczkowego i intensywną trombinogenezę. Istotne znaczenie dla nasilenia tych procesów mają również metabolity kwasu arachidonowego (tromboksan) i inne autokoidy o własnościach agregacyjnych płytki [12-15].

Większość komórek nowotworowych wykazuje dużą ekspresję na swych powierzchniach czynnika tkankowego. Jego synteza jest związana ze stężeniem cytokin, głównie IL-1, TNF- α . TF wzmacnia aktywność czynnika VII do VIIa i kompleksu TF-VIIa aktywującego na drodze zewnątrzpo pochodnej czynnik X.

Na błonie komórkowej nowotworów opisano także występowanie receptora dla aktywnego czynnika V, który współdziałając z innym zaabsorbowanym białkiem, tworzy protrombinazę, aktywującą proces krzepnięcia na drodze wewnątrzpo pochodnej bez udziału czynnika VII [16,17].

Bardziej specyficznym dla nowotworów aktywatorem procesu krzepnięcia jest prokoagulant rakowy (cancer procoagulant –CP), będący proteinazą cysteinową o masie cząsteczkowej 68 kD, aktywujący czynnik X. Działanie CP w przeciwieństwie do TF nie zależy od współdziałania z czynnikiem VII.

Z przeglądu dotychczasowego piśmiennictwa wynika, że zaburzenia krzepnięcia i fibrynolizy towarzyszące procesowi nowotworowemu mają bardzo rozbudowany łańcuch etiopatogenetyczny i są złożonym procesem w dalszym ciągu poznawanym [18]. Nie może więc dziwić, iż obserwacje dotyczące zmian nowotwór-zaburzenia hematologiczne pozostają przedmiotem intensywnych badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Bloom A. Forbes C. Thomas D. Tuddenham E. Haemostasis and thrombosis. Churchill Livingstone, New York, 2014.
2. Journeycake JM. Buchanan GR. Coagulation disorders. *Pediatr. Rev.*, 2003; 24: 83-90.
3. Dobrovolsky AB, Titaeva EV. The fibrinolysis system: regulation of activity and physiologic functions of its amin components. *Biochemistry (Moscow)* 2002; 67: 116-26.
4. Roberts HR. *Molecular Basis of Thrombosis and Hemostasis*. New York, NY: Marcel Dekker; 2011.
5. Sharathkumar AA., Pipe SW. Bleeding disorders. *Pediatr. Rev.*, 2008; 29: 121–130.
6. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 586–592
7. Wojtukiewicz MZ, Sierko Hermanowicz KK. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej. *Świat Medycyny i Farmacji*. 2004 : nr11 (60), s. 24-32
8. Wojtukiewicz MZ, Rucińska M. Aktywacja krzepnięcia krwi u chorych na nowotwory : implikacje kliniczne. *Nowotwory*. 1999 : T.49 z.4, s.381-391.
9. Wojtukiewicz MZ. Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej. *Medipress Onkologia*. 2004 : no 4, s. 4-9
10. Smith R, Xue A-Q, Gill A *et al*. High expression of plasminogen activator inhibitor-2 (PAI-2) is a predictor of improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *World Surg* 2007; 31: 493-02.
11. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 49-60.
12. Staszewski H. Hematological Paraneoplastic Syndromes. *Semin. Oncol.* 1997; 24: 329–333.
13. Stiene-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. *Clinical hematology: principles, procedures, correlations*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 2014.
14. Wojtukiewicz M, Sierko E. Zaburzenia hemostazy u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M. (red.) *Onkologia kliniczna*. Borgis Wyd. Med., Warszawa 2001: 379–406.
15. Carter S, Bakowski MT, Hellman K. *Chemotherapy of cancer*, Wiley & Sons, New York, 2014.
16. Foo SH, Choi IS, Berenstein A. *The pharmacological basis of therapeutics*, Macmillan, New York, 2013.
17. Hirsh J. *Clinical Hematology*. Bailliere Tindal, London, 2012.
18. Holleb A., Fink DJ, Murphy GP. *Clinical oncology*. Browman, Atlanta, 2013.